

皮膚科領域の研究の最近の進歩



医療と技術

藤本 学*

Recent advances in dermatological research

Key Words : dermatology, microbiome, resident memory T cell,
dermatomyositis, tuberous sclerosis

はじめに

皮膚は、外界に接して生体を包む臓器として、細菌・真菌・ウイルスなどの微生物や物理的・化学的刺激など様々な外的侵襲に対して様々な応答して生体を防御するが、その一方で、その精緻な発生プログラムや生体応答に狂いが生じると皮膚疾患となって現れる。皮膚疾患は、「かぶれ」「湿疹」など一般人にも馴染みのあるものも多く、日常生活でしばしば生じる健康障害である。皮膚疾患の中で生命に関わるものは一部であるが、体表に表れ他人の目にも触れることや痒みなどの自覚症状によって、QOLを大きく障害する。一部の慢性皮膚疾患は“life-ruining disease”とも呼ばれ、本来充実しているはずの人生設計を大きく狂わせてしまうことが認識されるようになっている。一方、古くから「皮膚は内臓の鏡」とも言われているように、皮膚症状を伴う全身性疾患は少なくなく、皮膚から病態にアプローチすることは全身性疾患の発症メカニズムの解明や治療法の開発に重要である。本稿では、当科で取り組んでいる研究成果を紹介しながら皮膚科領域の進歩について概説したい。

皮膚バリアシステムと細菌叢

我々の体表を覆う皮膚の表皮は、死細胞層（角層）によって被覆される物理的バリアとして機能すると

ともに、組織傷害や病原体の侵入に応じて適切かつ速やかに反応するためのシグナル伝達モジュールとしての重要な役割も持つ。健全な皮膚バリア機能は、耐乾燥性と角層の組織強度によって維持される。角質化に伴う細胞死によって消失した細胞膜は、周辺帯と呼ばれる生化学的に高度に安定した防御膜によって置換される¹。周辺帯は爪や毛髪と同様にジスルフィド（-S-S-）結合に富み、物理的バリアとしての強度を担保すると考えられるが、機能的意義は十分に明らかにされていない。

表皮の物理・化学的な傷害は細胞質の酸化損傷を引き起こし、角層下の生体応答を活性化する。代償性に産生されたチオール（-SH）に富む抗酸化物質は、抗炎症・抗菌作用を通して組織修復を誘導し恒常性を維持する^{2,3}。しかし、こうした組織保護作用に加えて、持続的あるいは過剰な表皮の生体応答が、疾患の発症や増悪に関与することも動物モデルから明らかにされている⁴。

石塚らは、周辺帯の主要蛋白であるロリクリンと、チオール（-SH）の酸化によって誘導される生体応答機構であるKEAP1/NRF2系を軸として、表皮の構造・動態と皮膚疾患との関わりについて研究している。彼らはこれまでに、ロリクリンの紫外線⁵や発癌性化学物質⁶に対する抗酸化防御能を明らかにし、さらにKEAP1/NRF2系の皮膚バリア修復⁷、尋常性乾癬⁸やアトピー性皮膚炎（AD）⁹における役割も示した。なかでもADの発症初期の特徴である物理的な皮膚バリア障害に伴うNRF2を介した自然免疫の活性化⁹は、今後さらに多様化すると思われる分子標的薬による疾患制御につながる可能性があり、より効率的かつ安全な経皮免疫療法を用いたアレルギー/自己免疫疾患の病態克服や皮膚悪性腫瘍治療法をもたらす可能性を秘めていると期待される。



* Manabu FUJIMOTO

1966年9月生まれ
東京大学 医学部 医学科 (1992年)
現在、大阪大学 大学院医学系研究科
皮膚科学 教授 博士(医学)
専門/皮膚科学
TEL : 06-6879-3031
FAX : 06-6879-3039
E-mail : fujimoto@derma.med.osaka-u.ac.jp

ADはアレルギー性皮膚疾患の代表的存在である。国民における罹患率も高く、小児のみならず、成人になっても治らない例や、成人してから発症する例も増加し、確実な予防法・治療法が存在しないことから、医学的な観点のみならず医療経済的な観点からも、その克服は重要な課題である。ADの病因については、皮膚表面の表皮角化細胞と皮膚バリアの異常、2型(Th2)免疫反応へのシフトとサイトカイン産生などについて多くの研究が展開されている。一方、皮膚表面には常在細菌叢が大量に存在し、これらも皮膚の恒常性に大きな影響を及ぼしているはずである。松岡(NAKAMURA Y)らは微生物学の観点から、黄色ブドウ球菌が自身の生息密度を感知して病原性を発揮する「クオラムセンシング」に着目し、ADにおける皮膚炎への影響を解析し、以下の2点についてこの領域の発展に貢献した。①ADにおいて黄色ブドウ球菌のクオラムセンシングに依存する外分泌性物質により皮膚炎は増悪する。外分泌毒素 δ -toxinによる宿主免疫細胞の刺激が、Th2型の免疫反応を誘導する。また、外分泌毒素PSMaは表皮角化細胞の障害を介して、Th17型の免疫反応を引き起こす。これら2つの免疫反応はいずれもADの病態形成に重要である^{10,11}。②黄色ブドウ球菌のクオラムセンシングを司る遺伝子領域に健常皮膚では、機能喪失型の変異が誘導される。一方、ADを発症する乳児皮膚ではこの領域が変異から保護されていて、皮膚への菌の定着が起こり、炎症の原因となる¹²。その後、海外のグループなどからも次々と黄色ブドウ球菌の「クオラムセンシング」のADにおける重要性が次々と報告され、現在、海外ではこの黄色ブドウ球菌の「クオラムセンシング」をターゲットとした治験が進行するなど、先駆けて発表した知見が、本症の病態解明と治療法の開発に貢献している。

皮膚固有の免疫システムと皮膚疾患

Tリンパ球は獲得免疫の中心的存在として皮膚を場とした免疫応答に不可欠である。Tリンパ球は従来主に循環中の分画から疾患との関わりが研究されてきたが、Tリンパ球の中には末梢組織に一旦移行した後、再循環せず組織にとどまり続ける新しい分画の存在が知られるようになった。この細胞分画はresident memory T細胞(T_{RM})と名付けられ、循環

T細胞との機能の相違について研究が進められており、循環するmemory T細胞とは大きく性質が異なることが明らかになってきた^{13,14}。 T_{RM} は皮膚をはじめとする様々な末梢組織に分布し、循環T細胞と比較して長寿であること、強いeffector機能を有することが特徴として挙げられる。また、抗原刺激に応じた可塑性も有し、全身の免疫応答に貢献する分画ともみなされるようになっている。人体で細胞の動きや機能を経時的に追跡することは困難ではあるが、健常人のバリア組織の免疫機構、臓器特異的免疫疾患への関与などの観点から研究が進められている。特に、ある臓器において疾患が遷延したり再燃したりするメカニズムには T_{RM} が深く関与することが推測されている。

渡辺らは、尋常性乾癬、円形脱毛症などの皮膚免疫疾患において皮膚 T_{RM} が各々の疾患に特徴的な変化を有して皮膚に蓄積されていくこと、この分画の機能変化が疾患予後に関わることを見出した^{15,16}。健常人においても、皮膚 T_{RM} が循環T細胞と比較して加齢により機能や多様性を保ちやすいことを示した¹⁷。皮膚固有の免疫を司る皮膚 T_{RM} の構築や維持機構の解明や皮膚 T_{RM} を標的とした新規治療が今後の皮膚疾患研究の重要な軸となると考えられる。

尋常性白斑は人口の約1%が罹患する比較的頻度の高い皮膚疾患の一つであり、メラニンを産生するメラノサイトが減少・消失して肌色が白くなる。その病態の柱として、酸化ストレスに対するメラノサイトの脆弱性とメラノサイトを標的とした自己免疫応答の二つが重要とされる。後者では、現在IFN- γ /JAK/STAT1経路の活性化を介した細胞障害性T細胞のメラノサイト特異的免疫が盛んに研究されているが、種村らはこのメラノサイト抗原特異的細胞性免疫に対する制御性T細胞の機能破綻も白斑患者で生じていることを見出した。また、白斑病変部より単離したCD8 T細胞の中で、IFN- γ /Granzyme B産生分画をソーティングし、T細胞受容体内の抗原認識部位であるCDR3領域のアミノ酸配列を解読、メラノサイトに選択的で攻撃性を維持したT細胞の表現型解析を行っている。今後このメラノサイト向性T細胞の性質・特異性を明らかにすることで、より効率的でユニークな白斑分子標的治療の創出に貢献出来ると考える。

全身性疾患と皮膚病変

膠原病は皮膚に病変を呈することが多い全身性疾患である。種々の膠原病では自己の細胞由来蛋白質が自己抗体の標的となっている。これらの細胞由来蛋白質がなぜ生体内で自己寛容のメカニズムを免れ抗体の標的になるのかは明らかでない。一方、これらの自己抗体の種類は個々の膠原病に特徴的であることが多い。分泌蛋白や細胞内蛋白に対する自己抗体がどのような方法で自分の蛋白質を認識し個々の膠原病の特異的な症状と関連するのかについても未解明である。ヒト白血球抗原の一つ HLA クラス II 分子は T リンパ球に外来ペプチド抗原を提示して T リンパ球を活性化する免疫の中心分子の一つである。荒瀬らは、細胞内蛋白がペプチドに分解されずに HLA クラス II 分子に直接提示され、細胞表面に運ばれることを見出した¹⁸。さらに、この細胞内蛋白/HLA クラス II 複合体は、種々の膠原病で自己抗体の標的分子となることを発見した¹⁹。最近新たに一部の皮膚筋炎においても細胞表面に輸送された細胞内蛋白 Ro-52 と HLA クラス II 分子の複合体が、自己抗体の標的となることを見いだした²⁰。患者血清中のこの複合体に対する自己抗体価の変化は皮膚筋炎の病勢の変化と関連し、皮膚筋炎発症機構に参与する可能性を見出した。皮膚筋炎では、自己抗原に対する免疫応答が病態に直接関与することもマウスモデルを用いて示しており²¹、これまでバールに包まれていた膠原病の発症機序の全貌を明らかにしていきたいと考えている。

サルコイドーシスも、皮膚、肺、リンパ節、眼、心臓などに非乾酪性類上皮細胞性肉芽腫を形成する慢性難治性の全身性免疫疾患である。未だに原因不明であり、根治的な治療法はない。サルコイドーシスは Th1 と Th17 型反応が関連した全身性肉芽腫性疾患とされ、T 細胞と同様に B 細胞の病態への関与が想定されている。サルコイドーシスにおける B 細胞の異常について、これまでに、サルコイドーシス患者の血液中で Transitional B 細胞が増加し、IL-10 産生制御性 B 細胞が増加しているという報告や、抗 CD20 抗体による B 細胞の除去が有効であったという症例報告がある。植田らは B 細胞の分化増殖に重要な B-cell-activating factor (BAFF) が上昇していること²²、そして B 細胞分画に異常がみられることを報告し、B 細胞がサルコイドーシ

スの病態形成に重要であることを示した。B 細胞は、胚中心において、抗原に対する親和性の高い B 細胞が選択的に生存・増殖し、濾胞性ヘルパー T 細胞 (T_{FH} 細胞) は B 細胞との会合を介して胚中心の形成に直接携わる。植田らは、サルコイドーシス患者では、末梢血液中の T_{FH} 細胞の頻度に異常があり、さらに機能異常として IL-17 の産生が亢進していること、皮膚肉芽腫病変組織において T_{FH} 細胞と考えられる CD4⁺CXCR5⁺ 細胞の浸潤がみられることも明らかにした²³。このように T 細胞が B 細胞とともに末梢臓器においてサイトカインや抗体を産生することに関与し炎症を惹起することにより、病態に関与しているメカニズムについてさらに検討をすすめている。

皮膚科においては先天性疾患も重要な領域である。結節性硬化症は遺伝性の全身性疾患であり、mTORC1 (Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1) の恒常的な活性化のために、全身に様々な腫瘍とてんかんや発達障害・認知障害などを呈する。しかしながら個々の症状の程度は様々で、個人差が大きい。mTORC1 阻害薬の内服薬が本症の治療薬として使用されるが、副作用も少なくない。皮膚は本症病変の好発部位で、顔面をはじめ全身に良性の腫瘍や白斑が多発するが、副作用に対する懸念から mTORC1 阻害薬の内服治療は敬遠されていた。そこで、金田らは副作用の軽減を目的とし、本症の皮膚病変に特化した治療薬として mTORC1 阻害薬の外用薬の開発を行ってきた²⁴。人体は皮膚表面から有害な物質が入らない様にバリアを作って防御しており、外用薬はまず皮膚のバリアをこえて薬剤を体の中に入れることができなければならない。腫瘍に多量の薬剤が入り血中に移行しなければ、安全で有効な外用薬ができる。金田らは約 10 年前から当大学病院の薬剤部と共同で、まず薬剤を効率よく体の中に入れることのできる外用薬の製造を行ない、動物実験で安全性を確認した上で、少人数の希望者を対象としたパイロット試験を何度か行なってきた。その後、2014 年から医師主導治験 (2 相試験) を開始し、産学官連携のもと 2016 年からは企業による 3 相試験と引き続いて長期試験を行い、2018 年からは本邦で承認され、使用されている^{25,26}。2022 年 4 月にはアメリカ合衆国の FDA で承認され、現在、ヨーロッパでの承認を得るための努力を行な

っているところである。

文献

1. Mehrel, T., *et al.* Identification of a major keratinocyte cell envelope protein, loricrin. *Cell* **61**, 1103-1112 (1990).
2. Ishitsuka, Y., *et al.* Lcel Family Members Are Nrf2-Target Genes that Are Induced to Compensate for the Loss of Loricrin. *J Invest Dermatol* **136**, 1656-1663 (2016).
3. Huebner, A.J., *et al.* Amniotic fluid activates the nrf2/keap1 pathway to repair an epidermal barrier defect in utero. *Dev Cell* **23**, 1238-1246 (2012).
4. Wakabayashi, N., *et al.* Keap1-null mutation leads to postnatal lethality due to constitutive Nrf2 activation. *Nat Genet* **35**, 238-245 (2003).
5. Ishitsuka, Y. & Roop, D.R. Loricrin Confers Photoprotective Function against UVB in Corneocytes. *J Invest Dermatol* **138**, 2684-2687 (2018).
6. Ogawa, T., *et al.* Loricrin Protects Against Chemical Carcinogenesis. *J Invest Dermatol* (2021) in press.
7. Ishitsuka, Y., *et al.* Loricrin and NRF2 Coordinate Cornification. *JID Innovations*, 2, 100065 (2021).
8. Ogawa, T., *et al.* Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (Nrf2) Regulates Epidermal Keratinization under Psoriatic Skin Inflammation. *Am J Pathol* **190**, 577-585 (2020).
9. Ogawa, T., *et al.* NRF2 Augments Epidermal Antioxidant Defenses and Promotes Atopy. *J Immunol* **205**, 907-914 (2020).
10. Nakamura, Y., *et al.* Staphylococcus delta-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature* **503**, 397-401 (2013).
11. Nakagawa, S., *et al.* Staphylococcus aureus Virulent PSMalpha Peptides Induce Keratinocyte Alarmin Release to Orchestrate IL-17-Dependent Skin Inflammation. *Cell Host Microbe* **22**, 667-677 (2017).
12. Nakamura, Y., *et al.* Staphylococcus Agr virulence is critical for epidermal colonization and associates with atopic dermatitis development. *Sci Transl Med* **12** eaay 4068 (2020).
13. Vu, T.T., Koguchi-Yoshioka, H. & Watanabe, R. Skin-Resident Memory T Cells: Pathogenesis and Implication for the Treatment of Psoriasis. *J Clin Med* **10** 3822 (2021).
14. Watanabe, R., *et al.* Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells. *Sci Transl Med* **7**, 279ra239 (2015).
15. Vo, S., *et al.* CD8 resident memory T cells with interleukin 17A-producing potential are accumulated in disease-naïve nonlesional sites of psoriasis possibly in correlation with disease duration. *Br J Dermatol* **181**, 410-412 (2019).
16. Koguchi-Yoshioka, H., *et al.* The Possible Linkage of Granzyme B-Producing Skin T Cells with the Disease Prognosis of Alopecia Areata. *J Invest Dermatol* **141**, 427-429 (2021).
17. Koguchi-Yoshioka, H., *et al.* Skin T cells maintain their diversity and functionality in the elderly. *Commun Biol* **4**, 13 (2021).
18. Jiang, Y., *et al.* Transport of misfolded endoplasmic reticulum proteins to the cell surface by MHC class II molecules. *Int Immunol* **25**, 235-246 (2013).
19. Arase, N. & Arase, H. Cellular misfolded proteins rescued from degradation by MHC class II molecules are possible targets for autoimmune diseases. *J Biochem* **158**, 367-372 (2015).
20. Arase, N., *et al.* Cell surface-expressed Ro52/IgG/HLA-DR complex is targeted by autoantibodies in patients with inflammatory myopathies. *J Autoimmun* **126**, 102774 (2022).
21. Okiyama, N., *et al.* Immune response to dermatomyositis-specific autoantigen, transcriptional intermediary factor 1gamma can result in experimental myositis. *Ann Rheum Dis* **80**, 1201-1208 (2021).
22. Ueda-Hayakawa, I., *et al.* Elevated serum BAFF

- levels in patients with sarcoidosis: association with disease activity. *Rheumatology (Oxford)* **52**, 1658-1666 (2013).
23. Ly, N.T.M., Ueda-Hayakawa, I., Nguyen, C.T.H. & Okamoto, H. Exploring the imbalance of circulating follicular helper CD4(+) T cells in sarcoidosis patients. *J Dermatol Sci* **97**, 216-224 (2020).
24. Wataya-Kaneda, M., Tanaka, M., Nakamura, A., Matsumoto, S. & Katayama, I. A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex. *Arch Dermatol* **148**, 138-139 (2012).
25. Wataya-Kaneda, M., *et al.* Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex : A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* **153**, 39-48 (2017).
26. Wataya-Kaneda, M., *et al.* Sirolimus Gel Treatment vs Placebo for Facial Angiofibromas in Patients With Tuberous Sclerosis Complex: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* **154**, 781-788 (2018).

